

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dropizol 10 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml vloeistof voor oraal gebruik bevat 1 ml tinctuur uit *Papaver somniferum L.*, succus siccus (Opium, onvermengd) overeenkomend met 10 mg morfine.

1 druppel bevat 50 mg opiumtinctuur, overeenkomend met 0,5 mg (10 mg/ml) watervrije morfine

1 ml = 20 druppels

Extractiesolvent: 33 % ethanol (V/V)

Hulpstoffen met bekend effect: 33 % ethanol (V/V)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Druppels voor oraal gebruik, oplossing  
Uiterlijk: donkere, roodbruine vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Symptomatische behandeling van ernstige diarree bij volwassenen, wanneer het gebruik van andere behandelingen van diarree onvoldoende effect hebben gehad.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Gebruikelijke startdosis bij volwassenen: 5–10 druppels, 2–3 maal daags.

Individuele doses mogen niet meer zijn dan 1 ml, en de totale dagelijkse dosis mag niet meer zijn dan 6 ml

De dosering moet geïndividualiseerd worden voor gebruik van de laagst effectieve dosis voor de kortste duur, met inachtneming van de algemene conditie van de patiënt, en van de leeftijd, het gewicht en de medische voorgeschiedenis van de patiënt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Om veiligheidsredenen mag Dropizol niet worden gebruikt door kinderen en adolescenten tot 18 jaar, zie rubriek 5.1.

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een specialist, bijv. een oncoloog of gastro-enteroloog.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel, omdat het morfine bevat. De behandelingsperiode moet zo kort mogelijk zijn.

### *Ouderen*

Voorzichtigheid dient te worden betracht en de dosering dient aanvankelijk verlaagd te worden bij de behandeling van oudere patiënten.

### *Verminderde leverfunctie*

Morfine kan tot coma leiden bij verminderde leverfunctie - vermijden of dosis reduceren. Zie rubriek 4.3 en 4.4.

### *Nierfunctiestoornis*

Eliminatie wordt verminderd en vertraagd bij een gestoorde nierfunctie - vermijden of dosis reduceren. Zie rubriek 4.3 en 4.4.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het product kan onverdund of vermengd in een glas water worden gebruikt. Na vermenging met water dient het onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product onverdund gebruikt wordt kan de juiste dosering toegediend worden met een lepel.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Afhankelijkheid van opiaten.
- Glaucoom.
- Ernstige lever- of nierfunctiestoornis.
- Delirium tremens.
- Ernstig hoofdtrauma.
- Risico van paralytische ileus.
- Chronische obstructieve longziekte
- Acut astma
- Ernstige respiratoire depressie met hypoxie en/of hypercapnie
- Hartfalen secundair aan longziekte (cor pulmonale)
- In de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, zie rubriek 4.6

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dropizol dient alleen te worden gebruikt na onderzoek van de etiologie die de symptomen veroorzaakt en wanneer eerstelijnsbehandeling onvoldoende resultaat heeft gegeven.

Dropizol duppels dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt in de volgende omstandigheden / voor de volgende patiënten

- Ouderen
- Chronische nierziekte en/of leverziekte.
- Alcoholisme.
- Galkoliek, cholelithiasis, galgangziekten
- Hoofdletsels of verhoogde intracranieële druk
- Verminderd bewustzijn
- Cardiorespiratoire shock
- Monoamineoxidaseremmers (inclusief moclobemide), of binnen twee weken na stopzetting hiervan
- Bijnierschorsinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Lage bloeddruk met hypovolemie
- Pancreatitis
- Prostaathyperplasie en andere aandoeningen die kunnen leiden tot urineretentie

- Gelijktijdige toediening van andere anti-diarree- of antiperistaltiek middelen, anticholinergica, antihypertensiva, zie rubriek 4.5.
- Convulsieve aandoeningen
- Gastro-intestinale bloeding

In geval van moeite met plassen moet contact worden opgenomen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn bij ouderen, patiënten met schildklierinsufficiëntie en patiënten met een milde tot matige nier- of leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.2 en 4.3).

Vermijd het gebruik bij oudere volwassenen met een voorgeschiedenis van vallen of fracturen omdat ataxie, verstoorde psychomotorische functie, syncope en bijkomend vallen kan optreden. Als het gebruik noodzakelijk is, overweeg dan reductie van het gebruik van andere CZS-actieve middelen die het risico op vallen en fracturen verhogen en implementeer strategieën om het risico op vallen te verlagen.

Antidiarreemiddelen die de peristaltiek remmen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met infectie of inflammatoire darmziekten vanwege het verhoogde risico op absorptie van toxinen, en op het ontwikkelen van toxisch megacolon en darmperforatie. Vanwege het risico op paralytische ileus wordt Dropizol niet aanbevolen vóór een chirurgische operatie of binnen 24 uur na een operatie. Als paralytische ileus wordt vermoed tijdens het gebruik van Dropizol, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Herhaalde toediening kan afhankelijkheid en tolerantie veroorzaken en het gebruik van opium kan leiden tot verslaving aan de stof. Extra voorzichtigheid is geboden bij personen die een neiging hebben tot verslaving aan verdovende middelen en alcohol.

Risico van gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik van Dropizol en sederende middelen zoals benzodiazepines of aanverwante middelen kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van deze sederende middelen voorbehouden te blijven voor patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt Dropizol gelijktijdig voor te schrijven met sederende geneesmiddelen, dient de laagst effectieve dosis gebruikt te worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten dienen gemonitord te worden voor tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In verband hiermee worden patiënten en hun verzorgers sterk geadviseerd om alert op deze symptomen te zijn (zie rubriek 4.5).

Dien toe in verminderde doses en met de grootste voorzichtigheid bij patiënten die ook worden behandeld met andere narcotica, sedativa, en tricyclische antidepressiva en MAO-remmers (zie ook rubriek 4.2).

Orale P2Y<sub>12</sub>-trombocytenuitremmertherapie

Binnen de eerste dag van gelijktijdige behandeling met een P2Y<sub>12</sub>-remmer en morfine is een verminderde werkzaamheid van de behandeling met de P2Y<sub>12</sub>-remmer waargenomen (zie rubriek 4.5).

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen.

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioidengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier.

Overweeg bij patiënten die zich presenteren met CSA de totale opioidedosering te verlagen.

Ernstige huidbijwerkingen (SCAR's)

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kan zijn, is gemeld in verband met behandeling met Dropizol. De meeste van deze reacties traden op binnen de

eerste 10 dagen van de behandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van AGEF en moeten worden geadviseerd medische hulp in te roepen als zij dergelijke symptomen ervaren.

Als tekenen en symptomen optreden die op deze huidreacties wijzen, moet de behandeling met morfine worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

#### Lever- en galaandoeningen

Morfine kan dysfunctie en spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor de druk in de gal toeneemt en het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt.

#### Opioïdengebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie en fysieke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen ontstaan bij herhaalde toediening van opioïden zoals Dropizol.

Herhaaldelijk gebruik van opioïden kan leiden tot opioïdengebruiksstoornis (OUD). Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD vergroten. Misbruik of opzettelijk misbruik van opioïden kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voorafgaand aan de start van de behandeling met Dropizol en tijdens de behandeling moeten de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt worden afgesproken (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van medicijnzoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om bij te vullen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve drugs (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

Dient alleen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten in hoogrisicogroepen, zoals patiënten met epilepsie en leverziekte.

Opioïden kunnen de hypothalamus–hypofyse–bijnier-as (HPA) of gonadale as remmen op verschillende niveaus en dit is het meest uitgesproken na langdurig gebruik.

Dit kan symptomen van bijnierinsufficiëntie veroorzaken (zie tevens rubriek 4.8).

Dit geneesmiddel bevat 33 vol % ethanol (alcohol), d.w.z. maximaal 260 mg per dosis, overeenkomend met 6,6 ml bier of 2,8 ml wijn.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het risico van sedatie, respiratoire depressie, coma of overlijden neemt toe vanwege het bijkomende CZS-onderdrukkende effect van ethanol, hypnotica, (bijv. zolpidem), algehele anesthetica (bijv. barbituraten), MAO-remmers (bijv. safinamide), tricyclische antidepressiva en psychotrope middelen met een sederende werking (bijv. fentiazinesfenothiazines), gabapentine of pregabaline, anti-emetica (bijv. bromopride, meclizine, metoclopramide), antihistaminica, (bijv. carbinoxamine, doxylamine) en andere opioïden, (bijv. alfentanil, butorfanol, fentanyl, hydrocodon, hydromorfon, levorfanol, meperidine, methadon, oxycodon, oxymorfon, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol). De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dient beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

Dropizol moet niet met andere morfine-agonisten/antagonisten (buprenorfine, nalbufine, nalmefeen, naltrexon, pentazocine) worden gebruikt, vanwege hun competitieve binding met receptoren, die onthoudingsverschijnselen kan versterken en het therapeutische effect kan verminderen.

Omdat Dropizol ethanol bevat moet het niet tegelijk met disulfiram of metronidazol worden gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen allebei disulfiram-achtige reacties veroorzaken (roodheid van het gelaat, snelle ademhaling, tachycardie).

Rifampicine induceert CYP 3A4 in de lever en versterkt zo het metabolisme van morfine, codeïne en methadon. Het effect van deze opioïden wordt daarmee verminderd of tenietgedaan.

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie is waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom die behandeld werden met morfine. Deze interactie kan gerelateerd zijn aan verminderde gastro-intestinale motiliteit en gelden voor andere opioïden. De klinische relevantie is niet bekend, maar gegevens duiden op de mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van P2Y12-remmers bij patiënten die gelijktijdig morfine en een P2Y12-remmer krijgen toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met acuut coronair syndroom, bij wie morfine niet achterwege kan worden gelaten en bij wie snelle P2Y12-remming cruciaal wordt geacht, kan gebruik van een parenterale P2Y12-remmer worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik van morfine en antihypertensiva kunnen de hypotensieve effecten van antihypertensiva of andere geneesmiddelen met een hypotensief effect verhogen.

Morfine remt de glucuronidering van zidovudine in vitro.

De werkingsduur van morfine kan verminderd zijn na gebruik van fluoxetine.

Cimetidine en ranitidine hebben geen invloed op de biologische beschikbaarheid van opium, orale druppels.

Overige geneesmiddel-geneesmiddel interacties

Amfetamine en analogen kunnen het sederende effect van opioïden verminderden. Loxapine en periciazine kunnen het sederende effect van opioïden verhogen. Gelijktijdig gebruik van flibanserine en opioïden kunnen het risico op CZS-depressie verhogen. Opioïden kunnen de plasmaconcentraties van desmopressine en sertraline verhogen.

Ethanol, zie rubriek 4.4.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van opium bij zwangere vrouwen.

Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Dropizol wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's voor zowel de moeder als het kind.

Wanneer morfine tijdens de zwangerschap wordt gebruikt tot aan de bevalling, kan neonataal abstinentiesyndroom optreden.

### Borstvoeding

Opium wordt uitgescheiden in de moedermelk. Als de patiënt een ultrasnelle metaboliseerder van CYP2D6 is, kunnen er hogere niveaus van morfine (vanwege verhoogd metabolisme van codeïne) voorkomen in de moedermelk en zeer zelden symptomen van opioïdentoxiciteit veroorzaken bij de zuigeling, wat dodelijk kan zijn. Dropizol is gecontra-indiceerd in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico op de vruchtbaarheid bij de mens te beoordelen. Dierstudies hebben chromosomale schade aangetoond in de reproductieve cellen (zie rubriek 5.3). Vrouwen en mannen in de vruchtbare leeftijd dienen noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te nemen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Vanwege de bijwerkingen kan Dropizol grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen gemeld voor Dropizol druppels zijn afkomstig uit de literatuur en post-marketingervaring met andere morfineproducten.

<p><b>Endocriene aandoeningen</b>            Zeer zelden (&lt;1/10.000)            Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Syndroom van inadequete ADH-secretie (SIADH), amenorroe            Bijnierinsufficiëntie</p>
<p><b>Psychische stoornissen</b>            Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Verslaving, dysforie, rusteloosheid, verminderd libido of potentie, hallucinaties</p>
<p><b>Zenuwstelselaandoeningen</b>            Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)            Vaak (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)            Zeer zelden (&lt;1/10.000)            Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Sufheid            Duizeligheid, hoofdpijn            Spierkrampen, toevallen, allodynie en hyperalgesie            Euforische stemming</p>
<p><b>Oogaandoeningen</b>            Vaak (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)            Zeer zelden (&lt;1/10.000)</p>	<p>Miose            Wazig zien, diplopie, nystagmus</p>
<p><b>Hartaandoeningen</b>            Soms (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)</p>	<p>Tachycardie, bradycardie, palpataties, blozen van het gelaat</p>
<p><b>Bloedvataandoeningen</b>            Zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1.000)</p>	<p>Orthostatische hypotensie</p>
<p><b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>            Vaak (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)            Soms (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)            Zeer zelden (&lt;1/10.000)            Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Bronchospasme, verminderde hoestprikkel            Ademhalingsdepressie            Dyspneu            Centraal slaapapneusyndroom</p>
<p><b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>            Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)            Vaak (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)            Zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1.000)            Zeer zelden (&lt;1/10.000)            Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Constipatie, droge mond            Misselijkheid, braken, verlies van eetlust, dyspepsie, dysgeusie            Verhoogde pancreenzymen en pancreatitis            Ileus, buikpijn            Pancreatitis</p>
<p><b>Lever- en galaandoeningen</b>            Soms (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)            Zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1.000)            Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Verhoogde leverenzymen            Galkoliek            Spasme van de sluitspier van Oddi</p>
<p><b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>            Vaak (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)            Soms (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)            Zeer zelden (&lt;1/10.000)            Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Urticaria, zweten            Pruritus            Exantheem, perifeer oedeem</p>

worden bepaald)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b> Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Onvrijwillige spiercontracties
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ) Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Urineretentie Urethraalspasme Nierkoliek
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ) Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )  Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Asthenie Onttrekkingssymptomen Onwel voelen, rillen  Hyperthermie, vertigo

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Drugverslaving

Herhaald gebruik van opioïden kan leiden tot drugverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de opioïdenbehandeling van de patiënt (zie rubriek 4.4).

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nationaal Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Morfinetoxiciteit. Fatale doses worden voornamelijk bepaald door de morfine-inhoud.

Symptomen van overdosering:

Miose, respiratoire depressie, slaperigheid, verlaagde skeletspiertonus en daling van de bloeddruk. In ernstige gevallen kan circulatoire collaps, stupor, coma, bradycardie en non-cardiogeene longoedeem, hypotensie en overlijden voorkomen; misbruik van hoge doses sterke opioïden zoals oxycodon kan dodelijk zijn.

Behandeling van overdosis:

In de eerste plaats moet aandacht geschonken worden aan het verkrijgen van vrije luchtwegen en het instellen van geforceerde of gecontroleerde ademhaling. In geval van overdosering kan intraveneuze toediening van een opiaatantagonist geïndiceerd zijn.

Daarnaast kan een maagspoeling overwogen worden.

Ondersteunende behandeling (kunstmatige beademing, zuurstoftoediening, toediening van vasopressoren en infuustherapie) moet, indien noodzakelijk, toegepast worden in de behandeling van een circulatoire shock.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ATC-code: A 07 DA 02. Antipropulsiva.

Opiumalkaloïden (opioïden en isoquinoline-derivaten) induceren constipatie, euforie, analgesie en sedatie afhankelijk van de dosis en het derivaat.

Deze effecten worden gemedieerd door opioïdreceptoren. De receptoren worden breed gedistribueerd in het centrale zenuwstelsel. Receptoren zijn eveneens, in mindere mate, aanwezig in vas deferens, kniegewrichten, het maagdarmsstelsel en in het hart en immuunsysteem.

Opioïde peptiden modificeren de gastro-intestinale functie door interactie met opioïdreceptoren op de enterische circuits die motiliteit en secretie reguleren. Opioïdreceptoren zijn gelokaliseerd in het maagdarmsstelsel van de mens, maar hun relatieve distributie varieert per gastro-intestinale laag en regio.

De  $\mu$ -opioïdreceptoragonisten remmen maaglediging, verhogen de pylorische spiertonus, induceren pylorische en duodenojejunaal fasische druk activiteit, verstoren het migrerende myoelektrische complex, vertragen de transitietijd door de dunne en dikke darm en verhogen de anale sfincterdruk in rust. Daarnaast verzwakken de opioïden de interne secretie van elektrolyten en water en faciliteren zo de netto absorptie van vloeistof. Bovendien dragen de  $\mu$ ,  $\kappa$  en  $\delta$ -opioïdreceptoren bij aan opioïdremming van spieractiviteit in de darmen. Het gevolg van al deze effecten is obstipatie.

Het gebruik van opium is een welbekende behandeling voor diarree in de kliniek. Gecontroleerde klinische studies zijn niet beschikbaar.

Er zijn geen klinische trials in de pediatrie uitgevoerd en het product wordt uit veiligheidsoverwegingen niet geschikt geacht in deze populatie, zie rubriek 4.2.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Piekserumconcentraties van morfine, het belangrijkste alkaloid van het opiumextract, worden binnen 2 tot 4 uur na orale toediening bereikt.

### Distributie

Na absorptie wordt de morfine gebonden aan plasmaeiwitten in een proportie van 30 %.

### Biotransformatie

Opiumalkaloïden worden uitgebreid gemetaboliseerd naar glucuronide conjugaten (3-glucuronide (M3G) en 6-glucuronide (M6G) die een enterohepatische cyclus ondergaan. 6-glucuronide is een metaboliet van morfine en ongeveer 50 maal actiever dan de moederstof. Morfine wordt tevens gedemethyleerd, leidend tot een ander actief metaboliet,

Codeïne wordt gemetaboliseerd naar codeïne-6-glucuronide, morfine (het enige actieve metaboliet) en norcodeïne. Omdat codeïne aanwezig is in opiumextract in tienmaal lagere niveaus dan die van morfine, heeft de hepatische transformatie weinig effect op de totale biobeschikbaarheid van morfine.

### Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd van morfine is ongeveer 2 uur. Een eliminatie halfwaardetijd van 2,4 tot 6,7 uur is gerapporteerd voor M3G. Ongeveer 90 % van de totale morfine wordt uitgescheiden in 24 uur met sporen in urine gedurende 48 uur of langer.

De eliminatie van glucuronoconjugaatderivaten gebeurt in essentie via de renale route, zowel door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Faecale eliminatie is laag (<10 %).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Verschillende studies hebben aangetoond dat morfine chromosoomschade induceert bij dieren in somatische en kiemcellen en in humane somatische cellen. Een genotoxisch potentieel voor de mens wordt daarom verwacht. Langetermijn dierstudies op het carcinogeen potentieel van morfine zijn niet uitgevoerd.

Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren bij blootstellingen die hoger waren dan de gebruikelijke blootstelling bij de mens, waren de volgende: foetale groeivertraging en verhoogd percentage gebreken in het zenuwstelsel en het skelet.



Dierstudies toonden reproductietoxiciteit gedurende de gehele zwangerschap (CZS malformaties, achterstand foetale groei, skeletdefecten, testisatrofie, veranderingen in neurotransmittersystemen en gedrag, afhankelijkheid).

Daarnaast had morfine een effect op de vruchtbaarheid van mannelijk nageslacht. Dierstudies toonden verder aan dat morfine schade kan toebrengen aan geslachtsorganen of gameten en door middel van endocriene verstoring de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan beïnvloeden.

De relevantie voor klinisch gebruik is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ethanol 96% (v/v)  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

4 weken nadat de fles is geopend (stabiliteit tijdens gebruik)

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Bruine glazen fles met een witte LDPE-druppelaar en een witte polypropyleen (PP), moeilijk door kinderen te openen sluiting.

Verpakkingsgrootten van 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 3 x 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml en 10 x 10 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pharmanovia A/S  
Ørestads Boulevard 108, 5  
DK-2300 København S  
Denemarken

Tel: +45 3333 7633  
e-mail: info.nordics@pharmanovia.com

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 122163

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2018

Datum van laatste verlenging: 15 juli 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 2 oktober 2024